

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : A61K 38/18, A61P 9/10		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/35475 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Juni 2000 (22.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09864 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Dezember 1999 (13.12.99)		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(30) Prioritätsdaten: 198 57 609.9 14. Dezember 1998 (14.12.98) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: EHRENREICH, Hannelore [DE/DE]; Valentinsbreite 21, D-37077 Göttingen (DE). GLEITER, Christoph [DE/DE]; Am Unteren Herresberg 5, D-72074 Tübingen (DE).		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(74) Anwalt: PFENNING MEINIG & PARTNER GBR; Mozartstrasse 17, D-80336 München (DE).			
(54) Title: METHOD FOR THE TREATMENT OF CEREBRAL ISCHAEMIA AND USE OF ERYTHROPOIETIN OR ERYTHROPOIETIN DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF CEREBRAL ISCHAEMIA			
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG VON CEREBRALEN ISCHÄMIEN SOWIE VERWENDUNG VON ERYTHROPOIETIN ODER ERYTHROPOIETIN-DERIVATEN ZUR BEHANDLUNG VON CEREBRALEN ISCHÄMIEN			
(57) Abstract			
The invention relates to a method for the treatment of cerebral ischaemia and to an agent for the treatment of cerebral ischaemia, notably in humans, of the kind seen, for example, in stroke patients. Surprisingly it was found that the peripheral administration of erythropoietin to ischaemic cerebral tissue has a marked protective effect. Erythropoietin dramatically reduces the area of permanently damaged cerebral tissue, notably in the penumbra, in comparison to results obtained with conventional measures without administration of erythropoietin.			
(57) Zusammenfassung			
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Behandlung von cerebralen Ischämien sowie auf ein Mittel zur Behandlung cerebraler Ischämien insbesondere des Menschen, wie sie beispielsweise bei Schlaganfallpatienten auftreten. Überraschend wurde gefunden, daß die periphere Gabe von Erythropoietin auf das von der Ischämie betroffene cerebrale Gewebe einen ausgeprägt protektiven Effekt aufweist. Erythropoietin bewirkt dabei, daß der Bereich des dauerhaft geschädigten cerebralen Gewebes, insbesondere in der Penumbra, dramatisch verkleinert wird gegenüber herkömmlichen Maßnahmen bei cerebraler Ischämie ohne Erythropoetingabe.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur Behandlung von cerebralen Ischämien
sowie Verwendung von Erythropoietin oder
Erythropoietin-Derivaten zur Behandlung von
cerebralen Ischämien

5 Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein
Verfahren zur Behandlung von cerebralen Ischämien
sowie auf ein Mittel zur Behandlung cerebraler
Ischämien von Säugetieren, insbesondere des Menschen,
wie sie beispielsweise bei Schlaganfallpatienten
10 auftreten.

15 Beim ischämischen Hirninfarkt unterscheidet man die
geschädigten Bereiche in ischämische Kernzone sowie
die den Kern umgebende sogenannte Penumbra. Das
Ausmaß von ischämischem Kern plus Penumbra
determiniert die Schadensgröße nach ischämischem
Insult.

5

Erythropoietin, auch abgekürzt als "EPO" bezeichnet, ist ein körpereigenes Glycoprotein mit einem Molekulargewicht von 30000 Dalton (W. Jelkmann, „Erythropoietin: Structure, Control of Production, and Function“, *Physiological Reviews*, 1992, Band 72, Seiten 449 bis 489). Es ist ein wesentlicher Wachstumsfaktor für die Produktion von Erythrozyten und wurde bereits 1977 erstmals isoliert.

10

Erythropoietin ist seit vielen Jahren in häufigem klinischem Gebrauch bei Patienten mit renaler Anämie bei Nephrodialyse, zur Gewinnung größerer Mengen autologen Blutes vor geplanten Operationen und geriet auch als Dopingmittel in die Schlagzeilen der Presse.

15

Dabei erwies sich Erythropoietin als ausgesprochen gut verträglich. Als relevante Nebenwirkungen sind insbesondere die oft therapeutisch erwünschte Stimulation der Hämatopoiese mit Polyglobulie sowie eine selten zu beobachtende arterielle Hypertonie zu nennen. Beide Auswirkungen sind hauptsächlich nach chronischer Erythropoietin-Gabe zu erwarten. Sie sind im Bedarfsfall relativ einfach durch medikamentöse Behandlung bzw. Aderlaß abzuheften. Unverträglichkeitsreaktionen bzw. anaphylaktische Reaktionen gehören bei Erythropoietin zu den Raritäten.

20

25

Bis heute gibt es keine wirksame Therapie cerebraler Ischämien, wie beispielsweise zur Behandlung von

Schlaganfallpatienten, ohne Eingriff in den Kopfbereich des Patienten.

5 Sakanaka M. et al. offenbaren in PNAS 1998, Band 95, nr. 8, S. 4635 – 4640, daß die zentrale Gabe von Erythropoietin im Tierversuch eine protektive Wirkung auf cerebrale Neuronen ausübt. Aufgrund der Kenntnis, daß die Blut-Hirn-Schranke durch größere Proteine nicht überwunden werden kann, erfolgt in sämtlichen Versuchen die Gabe des Erythropoietin direkt zentral 10 in den lateralen Ventrikel. Eine derartige unmittelbar intraventrikuläre Gabe des Erythropoietin, d.h. unmittelbare Infusion des Erythropoietin in das Hirngewebe scheidet jedoch beim Menschen aufgrund der hohen Risiken, die mit der Anlage und dem Unterhalt einer temporären 15 Ventrikeldrainage verbunden sind, beispielsweise Infektionen oder Blutungen, aus.

20 DelMastro L. et al. offenbaren in Oncologist 1998, 3/5, S. 314-318, daß die präventive Gabe von Erythropoietin eine Anämie in chemotherapeutisch behandelten Krebspatienten verhindern und damit präventiv das Risiko derartiger Patienten bzgl. einer 25 cerebralen Ischämie in Folge einer chemotherapeutisch verursachten Anämie reduzieren kann. Eine Therapie für eine bereits vorliegende cerebrale Ischämie, insbesondere bei nicht chemotherapeutisch behandelten Patienten, ist darin nicht offenbart.

5

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur Behandlung von cerebralen Ischämien, ein Mittel zur Verwendung bei der Behandlung cerebraler Ischämien sowie ein Mittel zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung cerebraler Ischämien zur Verfügung zu stellen, die einfach und möglichst nebenwirkungsfrei sowie risikenfrei angewandt werden können.

10

Diese Aufgabe wird durch das Verfahren nach Anspruch 1, die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 9 sowie die Verwendung nach Anspruch 17 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen der erfindungsgemäßen Verfahren und Verwendungen werden in den jeweiligen abhängigen Ansprüchen gegeben.

15

Ansatzpunkt für das erfindungsgemäße Verfahren und die erfindungsgemäßen Verwendungen von Erythropoietin ist es, daß nach stattgefunder Ischämie, beispielsweise nach einem Schlaganfall, möglichst früh so viel wie möglich des geschädigten Hirngewebes, insbesondere der Penumbra, gerettet werden sollte. Es wurde gefunden, daß eine periphere Gabe von Erythropoietin einen ausgeprägt protektiven Effekt auf das von der Ischämie betroffene cerebrale Gewebe aufweist. Erythropoietin bewirkt dabei, daß der Bereich des geschädigten cerebralen Gewebes, insbesondere in der Penumbra, dramatisch verkeinert wird gegenüber herkömmlichen Maßnahmen bei cerebraler Ischämie ohne Erythropoietingabe.

20

25

5

10

20

Diese unerwartete gewebsrettende Wirkung des peripher gegebenen Erythropoietins bei cerebraler Ischämie des Menschen ist schon deshalb nicht selbstverständlich, da Erythropoietin bekanntermaßen als größeres Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 30000 Dalton die Blut-Hirn-Schranke gewöhnlich nicht zu überwinden vermag. Eine unmittelbar intraventrikuläre Gabe des Erythropoietin, d.h. unmittelbare Infusion des Erythropoietin in das Hirngewebe scheidet jedoch beim Menschen gewöhnlich aus wegen Risiken, die mit der Anlage und dem Unterhalt einer temporären Ventrikeldrainage verbunden sind, wie Infektionen oder Blutungen.

15

20

Es ist das Verdienst der vorliegenden Erfindung, zu erkennen und umzusetzen, daß überraschenderweise zur Behandlung einer stattgehabten cerebralen Ischämie unmittelbar nach dem schädigenden Ereignis Erythropoietin peripher als Arzneimittel gegeben werden kann und dann in das geschädigte Hirnareal übergeht und wirksam wird.

25

Die periphere Gabe von Erythropoietin, d.h. diesseits der Blut-Hirn-Schranke, erfolgt vorteilhafterweise intramuskulär oder vaskulär. Eine unmittelbar vaskuläre Gabe, die bekanntermaßen vorteilhafterweise bei Arzneimitteln meist intravenös erfolgen sollte, bietet sich hier geradezu an, um das Erythropoietin innerhalb eines kurzen Zeitraums, d.h. so rasch wie möglich nach dem schädigenden Ereignis, in einer

hohen Dosis zu dem geschädigten cerebralen Gewebe zu bringen.

Es ist daher davon auszugehen, daß Erythropoietin unmittelbar nach der Schädigung des Hirngewebes durch die Ischämie in den geschädigten Bereichen die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Daher ist es möglich, dem beispielsweise durch einen Schlaganfall geschädigten Patienten ein Arzneimittel, das Erythropoietin enthält, zu verabreichen, wobei das Erythropoietin tatsächlich das geschädigte Hirngewebe erreicht.

Damit steht erstmals ein wirksames Therapeutikum für die cerebrale Ischämie bei Säugetieren, insbesondere beim Menschen, wie beispielsweise bei einem Schlaganfall, zur Verfügung.

Vorteilhaft ist dabei weiterhin, daß die intakte Blut-Hirn-Schranke in den nicht-geschädigten cerebralen Gewebebereichen ein Eindringen des dort nicht benötigten Erythropoietin weiterhin wirksam verhindert und so die nicht von dem ischämischen Infarkt betroffenen Gewebebereiche von der Therapie nicht beeinflußt werden, also auch keine oder nur stark verringerte Nebenwirkungen auftreten können.

Vorteilhafterweise wird Erythropoietin als Arzneimittel mit einer Dosierung in Höhe von 5000 bis 100000 Einheiten, idealerweise von 35000 Einheiten, pro Gabe, möglichst mit einer Gabe pro Tag in den

ersten Tagen, erstmals möglichst innerhalb von 8
Stunden nach dem Schlaganfall, angewandt. Es genügen
dabei einige wenige Gaben von Erythropoietin, um den
therapeutischen Effekt herbeizuführen. Dies hat
5 weiterhin den Vorteil, daß die hauptsächlich bei
langdauernden, kontinuierlichen Behandlungen anderer
Krankheitsbilder nach dem oben beschriebenen Stand
der Technik beobachteten Nebenwirkungen und Risiken
bei der Verwendung von Erythropoietin zur Behandlung
10 cerebraler Ischämie nicht oder nur geringfügig
auftreten werden.

Erythropoietin ist aus dem Stand der Technik bekannt.
Humanes Erythropoietin wurde erstmals aus Urin
isoliert (T. Miyake et al. 1977, J. Biol. Chem., Bd.
15 252, S. 5558 – 5564). Heute erfolgt die Herstellung
durch DNA-Rekombination. Durch diese Methode kann es
in ausreichenden Mengen hergestellt und
erfindungsgemäß verwendet werden. Auch weitere
Varianten des Erythropoietins mit veränderter
20 Aminosäuresequenz oder -struktur oder auch
Bruchstücke mit den für die biologische Funktion des
Erythropoietin relevanten funktionellen
Sequenzabschnitten können für die erfindungsgemäße
Verwendung eingesetzt werden und sollen unter den
25 Begriff "Erythropoietin", wie er in dieser Anmeldung
verwendet wird, fallen. Variabilität der
erfindungsgemäß einsetzbaren Erythropoietin-Varianten
ergibt sich weiterhin aus Abwandlungen in der
Glycosilierung des Erythropoietins.

Bei dem erfindungsgemäß zu verwendenden Erythropoietin kann es sich folglich unter anderem um das humane Erythropoietin handeln, wie es natürlicherweise vorkommt, oder auch um 5 Erythropoietin-Produkte bzw. Erythropoietin-Analoga (allgemein: Erythropoietin-Varianten bzw. -Derivate), die Abwandlungen von dem natürlichen humanen Erythropoietin aufweisen, wie zum Beispiel 10 Modifikationen der Sequenz wie Deletionen und Substitutionen, oder auch Abwandlungen der Kohlenhydratzusammensetzungen. Derartige Erythropoietin-Produkte können durch verschiedene 15 Herstellungsverfahren erzeugt werden. Derartige Herstellungsverfahren für erfindungsgemäß einsetzbare Erythropoietin-Varianten, -Derivate bzw. -Analoga sind beispielsweise in den Patentanmeldungen WO 86/03520, WO 85/02610, WO 90/11354, WO 91/06667, WO 91/09955, WO 93/09222, WO 94/12650, WO 95/31560 und WO 95/05465 beschrieben, deren Offenbarungen sämtlich 20 vollständig hiermit in den Offenbarungsgehalt in die vorliegende Patentanmeldung per Referenz hierauf aufgenommen und in die vorliegende Patentanmeldung eingeschlossen sein sollen.

25 Im folgenden werden Beispiele für das erfindungsgemäße Verfahren und die erfindungsgemäßen Verwendungen gegeben.

Es zeigen:

Fig 1 das Auftreten von Erythropoietin im Serum und in der Cerebrospinalflüssigkeit nach einem Schlaganfall, sowie

Fig. 2 das Läsionsausmaß nach cerebraler Ischämie.

5 In Fig. 1A ist der Mittelwert der Serumkonzentration von 4 Patienten mit Schlaganfall, d.h. deren periphere Konzentration von Erythropoietin über mehrere Tage aufgetragen, denen ca. 8 Stunden, ca. 24 Stunden und nochmals ca. 48 Stunden nach dem
10 Schlaganfall jeweils eine Dosis von 35000 IE humanes rekombinantes Erythropoietin (Präparat "Neorecormon" der Fa. Hoffmann-LaRoche AG) intravenös gegeben wurde. Es ist zu erkennen, daß die Serumkonzentration innerhalb der ersten Tage ihr Maximum erreicht und
15 anschließend wieder stark abfällt.

20 In Fig. 1B sind die Konzentrationen von EPO in sechs Kontrollpatienten mit nichtischämischen neurologischen Erkrankungen ("Neurological Disease Controls") nach Infusion von Erythropoietin, in zwei unbehandelten Schlaganfallspatienten ("Stroke Controls") ohne Infusion von Erythropoietin sowie in vier Schlaganfallspatienten ("EPO-Patients") nach Infusion von Erythropoietin wie bei den
25 Kontrollpatienten dargestellt. Dargestellt ist dabei der Mittelwert der EPO-Konzentration in der Cerebrospinalflüssigkeit, wie er im Mittel 6,4 Stunden nach einer ersten Infusion von 35000 IE humanen rekombinanten Erythropoietins (Präparat "Neorecormon" der Fa. Hoffmann-LaRoche AG) bestimmt

wurde. Bei den vier Schlaganfallpatienten ("EPO-Patients") handelt es sich um dieselben Patienten wie in Fig. 1A.

5 Es ist, unter Berücksichtigung der verwendeten logarithmischen Skala der Darstellung in Fig. 1B, unmittelbar zu erkennen, daß die Konzentration des Erythropoietin in der Cerebrospinalflüssigkeit in Schlaganfallpatienten ("EPO-Patients") um das ca. 100-fache über der der gleich behandelten Kontrollpatienten ("Neurological Disease Controls") oder auch der unbehandelten Schlaganfallpatienten ("Stroke-Controls") liegt.

15 Es ist das Verdienst der vorliegenden Erfindung, zu erkennen, daß im Falle einer cerebralen Ischämie die Blut-Hirn-Schranke für Erythropoietin durchlässig wird, so daß zur Behandlung einer cerebralen Ischämie unmittelbar nach dem schädigenden Ereignis Erythropoietin peripher als Arzneimittel in das geschädigte Hirnareal übergehen und wirksam werden kann.

20 Fig. 2 zeigt das Läsionsausmaß nach einem Schlaganfall bei einem 73 Jahre alten Patienten. Die gezeigten Aufnahmen wurden mittels magnetischer Kernresonanzspektroskopie ("diffusion-weighted MRI") erzeugt.

25 Der Patient wurde ca. 8 Stunden nach einem Schlaganfall mit 35000 IE humanem rekombinantem Erythropoietin (Präparat "Neorecormon" der Fa. Hoffmann-LaRoche AG) intravenös infundiert. Ca. 24 Stunden und 48 Stunden nach dem Schlaganfall wurde

jeweils eine weitere gleich hohe Dosis Erythropoietin gegeben.

Fig 2A zeigt dabei drei Schnittansichten von unten während des Therapieverlaufs durch das Gehirn des 5 Patienten ca. 7 Stunden nach dem Schlaganfall.

Deutlich durch ihre weiße Färbung abgesetzt sind die durch den Schlaganfall geschädigten Bereiche zu erkennen.

10 In Fig. 2B sind die geschädigten Bereiche ca. 3 Tage nach dem Schlaganfall ebenfalls durch ihre weiße Färbung (mit dunklem Kern) zu erkennen..

15 Fig. 2C zeigt dieselben Schnittansichten nach 18 Tagen. Deutlich zu erkennen ist, daß es zu einer markanten Reduktion der Primärläsion kam. Diese Reduktion des ischämischen Infarktareals ist u.a. der Behandlung mit Erythropoietin zuzuschreiben.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Behandlung von cerebralen Ischämien eines Säugetieres, dadurch gekennzeichnet, daß Erythropoietin peripher appliziert wird.
5
2. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die Applikation vaskulär erfolgt.
3. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die Applikation intravenös erfolgt.
10
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Erythropoietin zur Behandlung des Schlaganfalls appliziert wird.
15
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Erythropoietin in einer Dosis von 5000 IE bis 20 1000000 IE pro Gabe und/oder pro Tag appliziert wird.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Erythropoietin in einer Dosis von 35000 IE pro Gabe und/oder pro Tag appliziert wird.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Erythropoietin natives oder rekombinantes menschliches oder tierisches Erythropoietin oder ein Derivat hiervon appliziert wird.
5
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Säugetier ein Mensch behandelt wird.
9. Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung eines peripher zu applizierenden Arzneimittels zur Behandlung von cerebralen Ischämien von Säugetieren.
10
10. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch zur Herstellung eines vaskulär zu applizierenden Arzneimittels.
15
11. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch zur Herstellung eines intravenös zu applizierenden Arzneimittels.
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 bis 11 zur Herstellung eines peripher zu applizierenden Arzneimittels zur Behandlung des Schlaganfalls.
20
13. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 bis 12 in einer Dosis von 5000 IE bis 100000 IE pro Gabe und/oder pro Tag.

14. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 bis 13 in einer Dosis von 35000 IE pro Gabe und/oder pro Tag.
- 5 15. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß als Erythropoietin ein natives oder rekombinantes menschliches oder tierisches Erythropoietin oder ein Derivat hiervon verwendet wird.
- 10 16. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Säugetier ein Mensch ist.
17. Verwendung von Erythropoietin als peripher zu applizierendes Mittel zur Behandlung von cerebralen Ischämien eines Säugetieres.
- 15 18. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch als vaskulär zu applizierendes Mittel.
19. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch als intravenös zu applizierendes Mittel.
- 20 20. Verwendung nach einem der Ansprüche 17 bis 19 zur Behandlung des Schlaganfalls.
21. Verwendung nach einem der Ansprüche 17 bis 20 in einer Dosis von 5000 IE bis 100000 IE pro Gabe und/oder pro Tag.

22. Verwendung nach einem der Ansprüche 17 bis 21 in einer Dosis von 35000 IE pro Gabe und/oder pro Tag.
- 5 23. Verwendung nach einem der Ansprüche 17 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß als Erythropoietin ein natives oder rekombinantes menschliches oder tierisches Erythropoietin oder ein Derivat hiervon verwendet wird.
- 10 24. Verwendung nach einem der Ansprüche 17 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß das Säugetier ein Mensch ist.

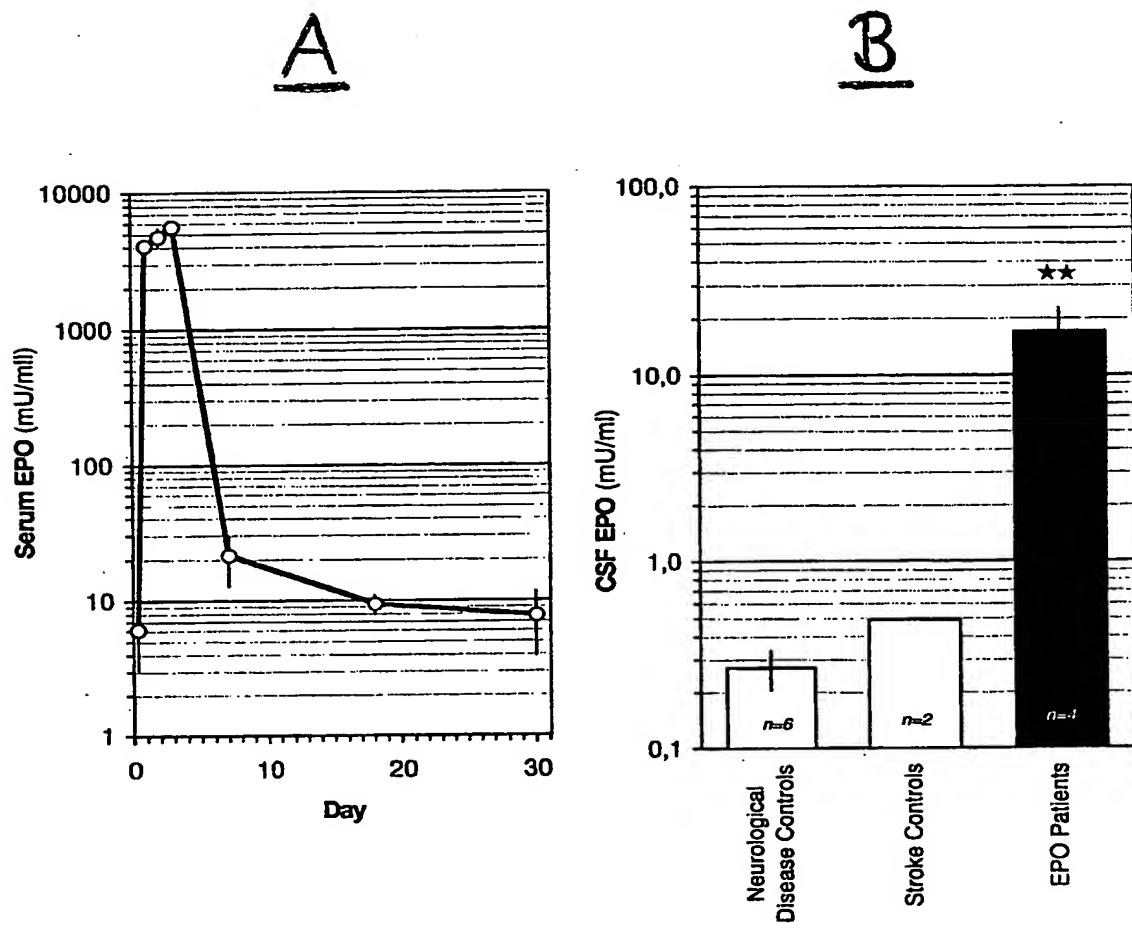


Fig. 1

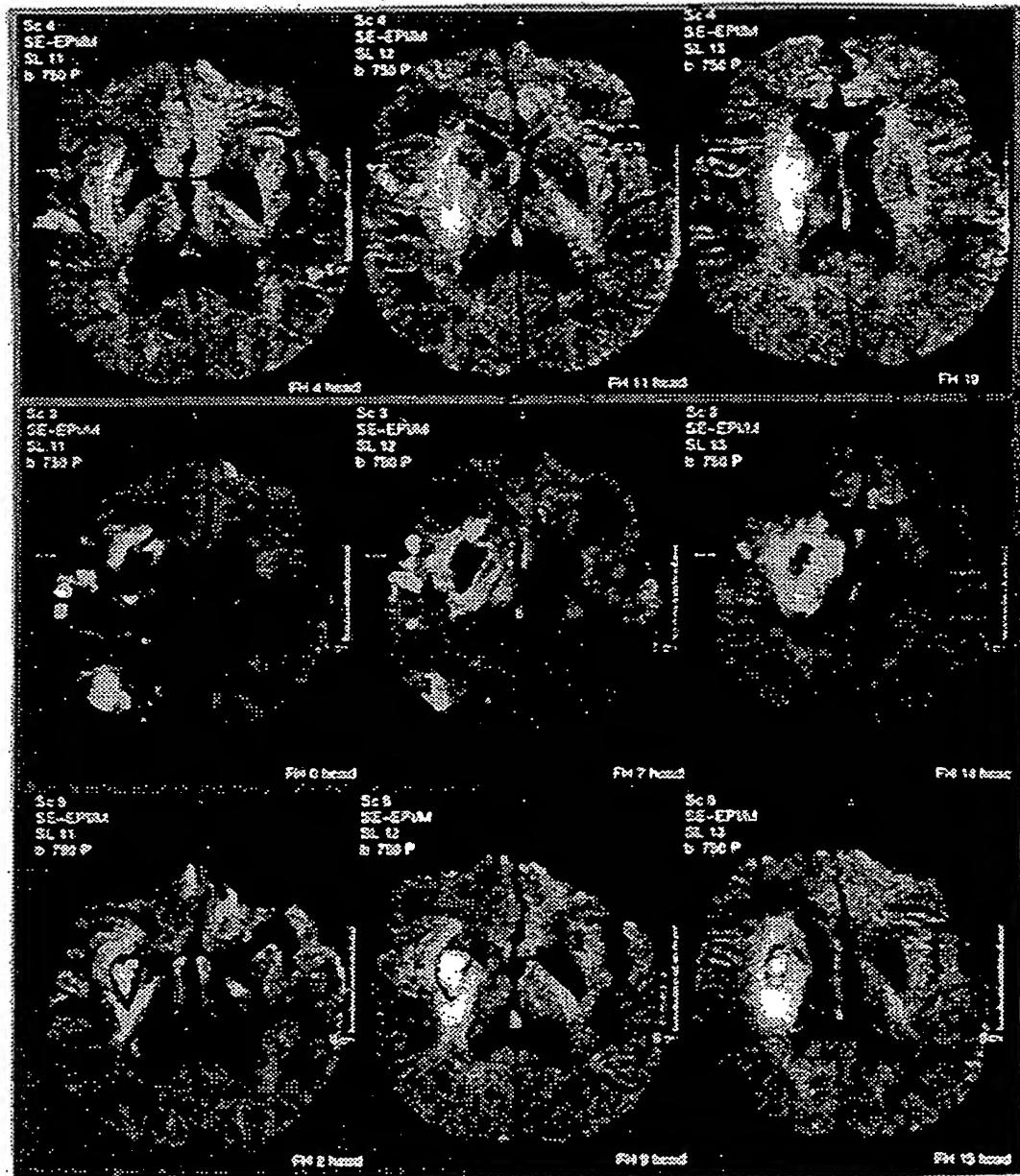


Fig. 2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.